

Проблема вторичного синдрома «сухого глаза» в контексте органосохранного лучевого лечения меланомы хориоидеи

Е.И. Гюнтнер, И.Е. Панова

ГЛПУ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер» Минздрава России;

ГБОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия» Минздрава России

Контакты: Елена Ивановна Гюнтнер ElenaGuntner@mail.ru

Установлен вторичный синдром «сухого глаза» после брахитерапии меланомы хориоидеи: легкой степени тяжести — у 87,2% пациентов, средней степени тяжести — у 12,8%. Представлены биомикроскопические изменения глазной поверхности в динамике в постлучевом периоде. Из функциональных методов исследования наиболее информативным оказалось определение времени разрыва прероговичной слезной пленки, менискометрия с помощью оптической когерентной томографии. Полученные данные позволили установить, что вторичный синдром «сухого глаза» к 1 году после брахитерапии меланомы хориоидеи сопровождается достоверным уменьшением показателя времени разрыва прероговичной слезной пленки и снижением показателя высоты нижнего слезного мениска.

Ключевые слова: синдром «сухого глаза», меланома хориоидеи, брахитерапия, офтальмоаппликатор

The problem of secondary dry eye syndrome in the context of organ-saving radiotherapy for choroidal melanoma

Ye.I. Gyuntner, I. Ye. Panova

Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of Russia;

Chelyabinsk State Medical Academy, Ministry of Health of Russia

After brachytherapy for choroidal melanoma, mild and moderate secondary dry eye syndrome was established in 87.2 and 12.8% of the patients, respectively. Biomicroscopic changes in the ocular surface were seen in the postradiation period over time. Out of the functional studies, there was timing of precorneal tear film rupture, meniscometry using optical coherent tomography, which proved to be of the most informative value. The findings suggested that at 1 year of brachytherapy for choroidal melanoma, the secondary dry eye syndrome was accompanied by a significant reduction in the rupture time for the precorneal tear film and by a decrease in the height of the lower tear meniscus.

Key words: dry eye syndrome, choroidal melanoma, brachytherapy, ophthalmic applicator

Введение

В последние годы одним из развивающихся направлений органосохранного лечения меланомы хориоидеи является брахитерапия (БТ) с применением различных радиоактивных изотопов. Лучевое лечение сопровождается развитием лучевых повреждений здоровых тканей, выражающихся в виде лучевых реакций со стороны глазной поверхности, внутриглазных и, в ряде случаев, орбитальных структур, и сопровождается появлением постлучевых осложнений [1–6].

На сегодняшний день вторичный синдром «сухого глаза» имеет большую распространенность в популяции населения, что обуславливает снижение качества жизни больных. В единичных работах имеются указания на развитие синдрома «сухого глаза» как следствия лучевого повреждения тканей глаза при лучевом лечении онкологической патологии органа зрения [7–9].

Цель исследования — диагностика и обоснование патогенетической терапии вторичного синдрома «сухого глаза» после органосохранного лучевого лечения меланомы хориоидеи.

Материал и методы

Под наблюдением находились 50 пациентов (32 женщины, 18 мужчин) с меланомой хориоидеи (2005–2009 гг.) на базе ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер». Средний возраст пациентов составил $55,12 \pm 11,38$ года. Распределение пациентов по классификации TNM меланомы хориоидеи было следующим: T2aN0M0 — 45 (90%), T3N0M0 — 5 (10%). У пациентов с меланомой хориоидеи в стадии T2aN0M0 средние размеры опухоли составили: ширина основания — $12,41 \pm 1,99$ мм, высота — $7,29 \pm 1,48$ мм. У пациентов с меланомой хориоидеи в стадии T3N0M0 размеры опухоли были следующими: ширина основания — $15,98 \pm 2,28$ мм, высота — $10,26 \pm 2,01$ мм.

Меланома хориоидеи у пациентов исследуемой группы имела преимущественно экваториально-периферическую локализацию — 35 (70%) пациентов, узловую форму — 38 (76%) пациентов, умеренную степень пигментации — 36 (72%) больных.

Исследуемую группу составили пациенты, у которых по данным клинико-функциональных и лабора-

торных методов обследования глазной поверхности до лечения отсутствовали клинические признаки воспалительных заболеваний переднего отрезка глазного яблока, не было признаков первичного синдрома «сухого глаза» и синдрома «сухого глаза» на фоне климактерического периода. Результаты клинико-функциональных и лабораторных методов исследования больного глаза изучались в сравнении с контрольной группой (КГ), которую составили парные глаза пациентов, не имеющие патологии.

Органосохранное лечение включало БТ меланомы хориоидеи, в ряде случаев в сочетании с транспупиллярной термотерапией. Средняя очаговая доза на вершину опухоли составила $134,84 \pm 8,41$ Гр, на склере $1528,06 \pm 340,94$ Гр. Применялись офтальмоаппликаторы с радиоизотопом Ru-106/Rh-106 (P3, P4, P5 и P7) (ФГУП ГНЦ РФ — ФЭИ им. А.И. Лейпунского, г. Обнинск).

Диагностика вторичного синдрома «сухого глаза» основывалась на данных клинических и функциональных изменений передней поверхности глазного яблока (до лечения и в постлучевом периоде) у 50 пациентов. Одна больная умерла на сроке 11 мес после БТ от метастазов меланомы в печень, поэтому клинические исследования через 12 мес после лечения проведены у 49 пациентов.

В исследуемой группе пациентов при БТ чаще применялся офтальмоаппликатор P7 (66 % больных), реже офтальмоаппликатор P3 — 16 %, P4 — 10 %, P5 — 8 % больных. Время фиксации офтальмоаппликаторов составило в среднем $5,07 \pm 2,37$ сут ($122,02 \pm 58,89$ ч) и зависело от их мощности и размеров опухоли. В постлучевом периоде после БТ оценивались местные лучевые реакции. В исследуемой группе больных частота развития лучевых реакций разной степени выраженности представлена следующим образом: I степени — 4 (8 %) пациента, II степени — 20 (40 %), III степени — 26 (52 %).

При биомикроскопии переднего отрезка глазного яблока отмечали наличие отека век, расширения протоков мейбомиевых желез, характер конъюнктивальной инъекции, наличие слезных менисков, конъюнктивального отделяемого в виде слизистых «нитей», медленное «разлипание» тарзальной и бульбарной конъюнктивы при оттягивании нижнего века, локальный отек бульбарной конъюнктивы с «наползанием» на свободный край века, эпителиальные «нити» на роговице, наличие включений, «загрязняющих» слезную пленку, эпителиопатии роговицы.

Функциональные исследования переднего отрезка глазного яблока включали: исследование суммарной, основной и рефлекторной слезопродукции, времени разрыва прероговичной слезной пленки. При их проведении применяли тестовые полоски (Bausch & Lomb), диагностические полоски BIO GLO (Contacare

Ophthalmics and Diagnostics, Индия), пропитанные низкомолекулярным флюоресцеином.

Оптическая когерентная томография (ОКТ) нижнего слезного мениска проводилась на томографе Optopol, SOCT Copernicus ver. 4.00 (S.A. Optopol, Poland) с использованием корнеального модуля, позволяющего визуализировать в реальном времени профиль нижнего слезного мениска. Изучены показатели высоты нижнего слезного мениска и угол смачивания роговицы.

Для корректной трактовки полученных в ходе данного исследования результатов с учетом возрастного состава пациентов в исследуемой группе (ИГ) проведено исследование клинико-функциональных данных до лечения на здоровом (КГ) и больном (ИГ) глазу. Результаты исследования показали, что в изучаемой когорте пациентов независимо от пола до БТ меланомы хориоидеи клинико-функциональных признаков синдрома «сухого глаза» не выявлено.

Результаты исследования и их обсуждение

При изучении частоты встречаемости синдрома «сухого глаза» после БТ меланомы хориоидеи в раннем постлучевом периоде с учетом степени тяжести вторичного синдрома «сухого глаза» установлен синдром «сухого глаза» легкой степени тяжести — у 87,2 %, синдром «сухого глаза» средней степени тяжести — у 12,8 % пациентов. Динамическое наблюдение показало, что через 12 мес после лечения увеличивается частота средней степени тяжести вторичного синдрома «сухого глаза» с 12,8 до 26,1 %.

Проведен анализ биомикроскопических изменений переднего отрезка глазного яблока через 1, 3 и 6 мес после БТ меланомы хориоидеи (табл. 1).

Из табл. 1 следует, что у всех пациентов имела место конъюнктивальная инъекция различной степени выраженности. У большинства больных отмечено снижение высоты нижнего слезного мениска, отек бульбарной конъюнктивы, отек век, расширение протоков мейбомиевых желез; реже имело место наличие конъюнктивального отделяемого, инородные включения в слезной пленке, эпителиопатия роговицы. Данные изменения переднего отрезка глазного яблока обусловлены постлучевыми реакциями после БТ меланомы хориоидеи.

Изучение взаимосвязи развития вторичного синдрома «сухого глаза» после БТ меланомы хориоидеи с различными факторами позволили установить, что легкая степень тяжести вторичного синдрома «сухого глаза» достоверно чаще встречается при ширине основания опухоли 10–15,9 мм, применении офтальмоаппликатора P-7, умеренной пигментации и экваториально-периферической локализации меланомы хориоидеи, при средней очаговой дозе до 140 Гр и II степени выраженности лучевой реакции. Корреляционный анализ показал прямую корреляционную

Таблица 1. Результаты биомикроскопии переднего отрезка глазного яблока в динамике после БТ меланомы хориоидеи

Клинические признаки		Исследуемая группа		
		Через 1 мес, n = 50 абс. ч. (% ± m)	Через 3 мес, n = 50 абс. ч. (% ± m)	Через 6 мес, n = 50 абс. ч. (% ± m)
Конъюнктивальная инъекция	слабая	26 (52,0 ± 7,1)	31 (62,0 ± 6,9)	25 (50,00 ± 7,1)
	умеренная	15 (30,0 ± 6,5)	13 (26,0 ± 6,2)	6 (12,00 ± 4,6)
	выраженная	9 (18,0 ± 5,4)	—	—
Отек век		27 (54,0 ± 7,0)	—	—
Расширение протоков мейбомиевых желез		27 (54,0 ± 7,0)	—	—
Наличие конъюнктивального отделяемого		22 (44,0 ± 7,0)	12 (24,0 ± 6,0)	19 (38,00 ± 6,9)
Отек бульбарной конъюнктивы		40 (80,0 ± 5,7)	22 (44,0 ± 7,0)	28 (56,00 ± 7,0)
Медленное «разлипание» тарзальной и бульбарной конъюнктивы		—	3 (6,0 ± 3,4)	19 (38,00 ± 6,9)
Уменьшение или отсутствие слезного мениска		—	4 (8,0 ± 3,8)	25 (50,00 ± 7,1)
Увеличение слезного мениска		42 (84,0 ± 5,2)	31 (62,0 ± 6,9)	12 (24,00 ± 6,0)
Наличие инородных включений в слезной пленке		20 (40,0 ± 6,9)	28 (56,0 ± 7,0)	31 (62,00 ± 6,9)
Эпителиальные «нити» на роговице		—	—	—
Эпителиопатия роговицы		9 (18,0 ± 5,4)	6 (12,0 ± 4,6)	18 (36,00 ± 6,8)

Таблица 2. Сравнение результатов диагностических исследований глазной поверхности до лечения и через 12 мес после БТ меланомы хориоидеи

Диагностические исследования	Исследуемая группа, (M ± σ)	Контрольная группа, (M ± σ)
Суммарная слезопродукция, мм / 5 мин (n = 49)	17,35 ± 7,05	17,88 ± 3,82
Основная слезопродукция, мм / 5 мин (n = 49)	9,69 ± 4,05	11,04 ± 2,75
Рефлекторная слезопродукция, мм / 5 мин (n = 49)	7,61 ± 4,89	6,41 ± 2,36
Время разрыва прероговичной слезной пленки, с (n = 49)	8,84 ± 2,50*	15,16 ± 3,94
ОКТ-менискометрия (n = 20)	Высота слезного мениска, мкм	299,70 ± 43,85*
	Угол смачивания роговицы, °	24,41 ± 4,87

* Достоверность различий относительно контрольной группы ($p < 0,05$).

зависимость степени тяжести вторичного синдрома «сухого глаза» от средней очаговой дозы на вершущку опухоли ($r_s = 0,40$, чувствительность 0,79), на склеру ($r_s = 0,409$, чувствительность 0,813) и степени выраженности лучевой реакции ($r_s = 0,49$, чувствительность 0,94).

Диагностические исследования передней поверхности глазного яблока до БТ меланомы хориоидеи,

а затем через 1 год после лечения представлены в табл. 2.

Из представленных функциональных методов исследования (табл. 2) через 12 мес после БТ меланомы хориоидеи наиболее информативным оказалось время разрыва прероговичной слезной пленки. Изменений со стороны показателя суммарной, основной и рефлекторной слезопродукции установлено не было. Объективным методом

исследования явилась ОКТ-менискометрия. Полученные данные позволили нам установить, что вторичный синдром «сухого глаза» к 1 году после БТ меланомы хориоидеи сопровождается статистически достоверным уменьшением показателя времени разрыва прероговичной слезной пленки и снижением показателя высоты нижнего слезного мениска в сравнении с контрольной группой.

Выводы

В результате проведенного исследования установлено, что частота развития вторичного синдрома «сухого глаза» после органосохранного лучевого лечения меланомы

хориоидеи через 12 мес: легкой степени — у 73,9% больных, средней степени — у 26,1% больных.

Наиболее важными диагностическими критериями диагностики вторичного синдрома «сухого глаза» являются проба Норна и ОКТ-менискометрия.

Полученные изменения клинико-функциональных данных, зависимость развития постлучевого синдрома «сухого глаза» от средней очаговой дозы на верхушку опухоли, склеру и степени выраженности лучевых реакций обосновывают целесообразность проведения патогенетической терапии в постлучевом периоде и длительной слезозаместительной терапии.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бровкина А.Ф. Актуальные вопросы офтальмологии. Вестник офтальмологии 1997;1:5–7.
2. Бровкина А.Ф., Кешелава В.В. Результаты сочетанной лучевой терапии хориоидальных меланом. Вестник офтальмологии 2001;3:3–5.
3. Бровкина А.Ф. Офтальмоонкология: пособие для врачей. М.: Медицина, 2002. 424 с.
4. Бровкина А.Ф. Органосохранное лечение внутриглазных опухолей (тенденции развития). Вестник офтальмологии 2004; 1:22–5.
5. Панова И.Е., Важенин А.В. Избранные вопросы онкоофтальмологии. М., 2005. 153 с.
6. Simpson R. Radiation vasculopathy following radiotherapy for choroidal melanoma. XXIX international congress of ophthalmology. Sydney, 2002. Vol. 30, p. 93 (Suppl).
7. Полунина Г.С., Сафонова Т.Н., Полунина Е.Г. Особенности клинического течения различных форм синдрома сухого глаза — основа для разработки адекватных методов лечения. Вестник офтальмологии 2006;122(5):17–20.
8. Krista M.R., Ramonas M.D., Max Conway M.D. et al. Successful treatment of intraocularly invasive conjunctival squamous cell carcinoma with proton beam therapy. Arch Ophthalmol 2006;124(1):126–8.
9. Max Conway R., Antony M., Poothullil M.D. et al. Estimates of ocular and visual retention following treatment of extra-large uveal melanomas by proton beam radiotherapy. Arch Ophthalmol 2006;124:838–43.